

Transmisión vertical del VIH-1. ¿Hasta dónde se puede reducir?

José María Peña

Unidad VIH. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma. Madrid.

Transmisión vertical; VIH-1

La mujer en edad fértil representa un porcentaje sustancial de los ya más de 50 millones de persona infectadas por el VIH-1 en el mundo. Dado que la transmisión vertical del VIH-1 es el mecanismo subyacente de la mayoría de los casos de sida en la población infantil, la situación adquiere aún mayor dramatismo. En España se han recogido, a junio de 1999, 886 casos de sida pediátricos, de los que más del 90% (804) corresponden a transmisión vertical. Las tasas de transmisión perinatal del VIH-1 varían en las diferentes partes del mundo. En ausencia de intervenciones terapéuticas el riesgo de transmisión oscila entre el 13 y el 15% en Europa Occidental, el 25% en EE.UU. y hasta el 50% en África, donde suman las transmisiones por lactancia materna¹. La primera respuesta a este grave problema sociosanitario vino dada por el trabajo ACTG 076 que supuso un hito histórico, marcando un antes y un después, en la historia de la transmisión vertical del VIH-1. Se trataba de un estudio prospectivo controlado con placebo en el que se analizó la eficacia y seguridad en la prevención de la transmisión madre-hijo de una pauta de zidovudina administrada de forma secuencial: embarazada, parto y recién nacido. En el análisis interino de diciembre de 1993 se encontró que las diferencias, con 336 niños nacidos, eran ya estadísticamente significativas, pues la tasa de transmisión en el grupo placebo era del 25,5% frente al 8,3% en el grupo tratado. El estudio se suspendió prematuramente en febrero de 1994 y los primeros resultados se adelantaron en abril². En agosto el uso de la zidovudina en la prevención de la transmisión vertical del VIH alcanza la categoría de estándar de calidad, al publicarse las recomendaciones oficiales americanas³, y el artículo original vio la luz, acompañado de dos editoriales, en noviembre del mismo año en el *New England Journal of Medicine*^{4,6}. Su implantación en la clínica diaria ha llevado a un importante descenso de la transmisión vertical en los países desarrollados⁷ y un buen ejemplo de este positivo impacto es el interesante trabajo que publican Ramos et al⁸. Los autores presentan su amplia experiencia en un estudio de cohorte realizado a lo largo de 10 años en un hospital terciario de Madrid. De las 34 madres que recibieron zidovudina durante el embarazo sólo un niño resultó infectado, lo que supone una tasa de transmisión del 2,9%, frente a un 17,5% de los 37 niños en los 212 embarazos de madres no tratadas. Esto supone una reducción del 83% en las tasas de transmisión, aunque los 18 niños perdidos en el seguimiento podrían modificar algo los porcentajes.

Otro aspecto importante del trabajo de Ramos et al se refiere a la relación entre el tipo de parto y la transmisión vertical. Encuentran una tendencia a una mayor transmisión con parto vaginal que con cesárea; sin embargo, faltan datos sobre las indicaciones concretas y, como los autores comentan, esto

puede influir en la falta de diferencias significativas, dado que algunas intervenciones se realizaron con carácter urgente.

Existe consenso sobre el hecho de que la mayoría de los niños (70-80%) adquieren la infección alrededor del momento del parto⁹. Los mecanismos que inciden en este período son el hiperaflujo sanguíneo producido por las contracciones uterinas y el contacto directo del niño con las secreciones sanguinolentas tras la rotura de la bolsa y a su paso por el canal del parto^{10,11}. La cesárea debería, pues, disminuir la transmisión vertical; sin embargo, los resultados fueron inicialmente contradictorios. En algunas series se apreciaban descensos significativos de las tasas de transmisión^{12,13}, pero en otras no se encontró efecto protector comparado con el parto vaginal^{14,15}. Estas discordancias pueden justificarse porque no se diferenciaban con claridad las cesáreas realizadas antes y después de la rotura de la bolsa o del comienzo del parto, ni las indicadas para prevenir el contagio de las que se habían realizado por motivos obstétricos individuales. Tampoco se controlaban en los análisis comparativos otras variables de confusión como la fase de la enfermedad en las madres o las viremias plasmáticas.

Un reciente metaanálisis sobre 15 estudios prospectivos concluye que la cesárea programada reduce en casi el 60% las tasas de transmisión vertical¹⁶. En la misma línea, otro reciente estudio cooperativo europeo con amplia casuística y consistente metodología confirma el favorable impacto de la cesárea programada con reducciones del 80% de las tasas de transmisión en comparación al parto vaginal¹⁷.

En estos trabajos, además, se demuestra un efecto aditivo entre la cesárea programada y el uso de la zidovudina. Cuando se combinan las dos intervenciones las tasas de transmisión de la infección se reducen a cifras tan bajas como del 0,8-2%. En otros dos estudios europeos la combinación de cesárea programada y zidovudina ha conseguido eliminar virtualmente la transmisión vertical del VIH (tasas 0-0,8%)^{18,19}.

Se podría argüir que las pacientes a que hacen referencia estos trabajos presentaban una situación privilegiada que las alejaba de la población general infectada por el VIH, y que estos resultados no son absolutamente extrapolables al «mundo real» de la consulta diaria. Esta crítica se ha desmontado con los resultados de un seguimiento de la realidad en las Islas Británicas, en que la tasa global de transmisión vertical del VIH-1 ha caído hasta el 2,2% en 1998²⁰.

Hay que destacar que estos excelentes resultados se han conseguido utilizando como único tratamiento antirretroviral, en la gran mayoría de las series, la monoterapia con zidovudina. En el trabajo de Ramos et al se excluyen los casos tratados con biterapia y los datos se cierran en julio de 1997, fecha en la que las recomendaciones internacionales sobre el tratamiento antirretroviral de la infección VIH comenzaban a considerar subóptima cualquier pauta que no fuera la triple con inhibidor de proteasas²¹. Desde 1998 el tratamiento de elección de la infección por el VIH son las pautas triples con inhibidor de proteasa (IP) o inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleótidos (ITINAN)^{22,23}.

El uso de fármacos antirretrovirales en las mujeres seropositivas gestantes se ha pretendido orientar con un doble objetivo: por un lado, como tratamiento de la mujer infectada y, por otro, como quimioprofilaxis para prevenir la transmisión vertical²⁴.

Respecto al primer objetivo es difícil estar en desacuerdo con el principio de que la mujer debe recibir el mejor tratamiento antirretroviral independientemente de su situación gestacional²⁵. Cualquier tratamiento antirretroviral se debe planificar con una perspectiva a largo plazo e intentando no comprometer opciones futuras. El número de antirretrovirales disponible no es tan amplio como podría parecer, dada la alta frecuencia de resistencias cruzadas dentro de cada familia de

Correspondencia: Dr. J.M. Peña.
Andrés Mellado, 3, 4.º D. 28015 Madrid.
Correo electrónico: jmpena@hulp.es

Recibido el 20-1-2000; aceptado para su publicación el 26-1-2000

Med Clin (Barc) 2000; 114: 297-298

fármacos. Los tratamientos que no consigan la máxima supresión de la replicación viral están abocados al fracaso y a la generación de resistencias, lo que limitará además las futuras opciones de rescate^{22,23}. La situación de embarazo no supone la excepción a estas consideraciones. En las gestantes las pautas antirretrovirales subóptimas generan igualmente resistencias, y esto es aplicable, sobre todo, a los fármacos de baja barrera genética para su desarrollo²⁶.

En relación con el segundo objetivo, los factores que influyen en el riesgo de transmisión perinatal del VIH son múltiples; sin embargo, el que parece descollar por su mayor peso, en la mayoría de los estudios, es la viremia plasmática materna¹. Por ello, los tratamientos antirretrovirales con mayor capacidad supresiva de la replicación viral, los más potentes, deberían ser los más eficaces en la prevención de la transmisión. Aunque el número de casos publicados no es todavía muy numeroso, la tasa de transmisión vertical en las mujeres que con tratamiento antirretroviral triple con IP mantienen viremias indetectables es del 0%²⁷. Las recomendaciones americanas insisten en que la zidovudina debe ser mantenida o incluida dentro de cualquier pauta antirretroviral usada durante el embarazo²⁴. En nuestra opinión, esta recomendación debería revisarse a la vista de los datos más actuales e individualizarse con un estudio de resistencias. En resumen, consideramos que la mejor quimioprofilaxis para el recién nacido es, justamente, el tratamiento óptimo de la madre.

El éxito de los tratamientos triples ha hecho replantear la utilidad de la cesárea programada, pues no parece tener sentido reducir el riesgo por debajo del 0%. La cesárea en las pacientes seropositivas ha evidenciado una incidencia de morbilidad postoperatoria sustancial en comparación con las mujeres no infectadas²⁸. Recientemente, se ha propuesto que la cesárea programada debería limitarse a ciertas situaciones concretas como, por ejemplo, aquellas mujeres que no hubieran recibido tratamiento durante el embarazo o presentaran fracaso virológico o tuvieran algún factor sobreañadido de riesgo de transmisión vertical²⁹.

Un aspecto especialmente delicado es la toxicidad que los fármacos antirretrovirales, usados durante el embarazo, puedan provocar en los niños¹. Globalmente, no es excesiva y la reciente descripción de 8 casos de toxicidad mitocondrial, aunque inquietante, debe ponerse en su contexto, ya que en 15.229 niños expuestos *in utero* a inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos no se ha reconocido ningún fallecimiento achacable a toxicidad mitocondrial^{29,30}.

¿Significa esto que debemos dejar de preocuparnos por la transmisión vertical del VIH-1? Evidentemente no; quedan al menos dos grandes aspectos por resolver. Uno de ellos queda reflejado en el trabajo de Ramos et al, en el que cabría preguntarse el motivo por el cual 212 gestantes no recibieron zidovudina. Para que las embarazadas seropositivas de nuestro entorno se puedan beneficiar de las medidas comentadas, en primer lugar se debe diagnosticar precozmente la infección. Aunque las recomendaciones oficiales sobre la oferta sistemática de la prueba de detección del VIH a todas las embarazadas en España datan de 1996, según nuestra experiencia, no siempre se han llevado a cabo. En este sentido la Campaña de Promoción de la prueba del VIH en la embarazada realizada durante los dos últimos meses de 1999 y auspiciada por la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida nos parece especialmente oportuna y debería repetirse periódicamente. Por otro lado, como habitantes de «la aldea global», debemos intentar que todos estos avances puedan ser aplicados en las áreas de máxima prevalencia mundial de la infección, es decir, en el Tercer Mundo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Levine AM. Mother-to-child HIV transmission and its prevention. Updated September 8, 1999. Medscape HIV/AIDS Clinical Management. <http://www.medscape.com>.
- CDC. Zidovudine for the prevention of HIV transmission from mother to child. MMWR 1994; 43: 285-287.
- CDC. Recommendations of the US Public Health Service Task Force on the use of zidovudine to reduce perinatal transmission of HIV. MMWR; 43 (N.º R11) 1-18.
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ et al. Reduction of maternal-infant transmission of HIV-1 with zidovudine treatment. N Engl J Med 1994; 331: 1173-1180.
- Rogers MF, Jaffe HW. Reducing the risk of maternal-infant transmission of HIV: a door is open. N Engl J Med 1994; 331: 1222-1223.
- Bayer R. Ethical challenges posed by zidovudine treatment to reduce vertical transmission of HIV. N Engl J Med 1994; 331: 1223-1225.
- Mofenson LM, Fowler MG. Interruption of maternal-fetal transmission. AIDS 1999; 13 (Supl A): 206-214.
- Ramos Amador JT, Contreras JR, Bastero R, Barrio C, Moreno P, Delgado R et al. Estimación de la prevalencia de infección por VIH-1 en la embarazada y efectividad de la zidovudina administrada durante la gestación en la prevención de la transmisión vertical. Med Clin (Barc) 2000; 114: 286-291.
- Gibb DM, Toss NH. Interventions to reduce mother-to-child transmission of HIV infection: new developments and current controversies AIDS 1999; 13 (Supl A): 93-102.
- Reggy A, Simonds RJ, Rogers M. Preventing perinatal HIV transmission. AIDS 1997; 11 (Supl A): 61-67.
- Newell ML. Mechanisms and timing of mother-to-child transmission of HIV-1. AIDS 1998; 12: 831-837.
- European Collaborative Study Vertical transmission of HIV-1: maternal immune status and obstetric factors. AIDS 1996; 10: 1675-1681.
- Gabiano C, Tobo PA, De Martino M, Garzetti CCG, Bucci E, Pardi G et al. Mother-to-child transmission of HIV-1: risk of infection and correlates of transmission. Pediatrics 1992; 90: 369-374.
- Blanche S, Rozioux C, Guihard ML, Veber F, Mayaux MJ, Jacomet C et al. A prospective study of infants born to woman seropositive for HIV-1. N Engl J Med 1989; 320: 1643-1648.
- Mandelbrot L, Majaux MJ, Bongain A, Bazin B, Aboulker JP, Blanche S et al. Obstetric factors and mother-to-child transmission of HIV-1: the French Perinatal Cohort. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 661-667.
- The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of HIV-1. A meta-analysis of 15 prospective cohort studies. N Engl J Med 1999; 340: 977-987.
- The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. Lancet 1999; 353: 1035-1039.
- Kind C, Rudin C, Siegrist CA, Wyler CA, Biedemann K, Lauper U et al. Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective caesarean section and zidovudine prophylaxis. AIDS 1998; 12: 205-210.
- Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, Bongain A, Benfla JL, Del-fraissy JF et al. Perinatal HIV-1 transmission. Interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. JAMA 1998; 280: 55-60.
- Duong T, Ades AE, Gibbs DM, Tookey PA, Masters J. Vertical transmission rates for HIV in the British Isles: estimates based on surveillance data. BMJ 1999; 319: 1227-1229.
- Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JSG et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 1997; 277: 1962-1969.
- Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JSG et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 1998; 280: 78-86.
- DHHS: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Actualización Mayo 1999. En: <http://www.hivatis.org/guidelines/guidelines.pdf>.
- CDC. US Public Health Service Task Force Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States. MMWR 1998; 47 (N.º RR-2): 1-30.
- CDC. Report of the NIH to define principles of therapy of HIV infection. MMWR 1998; 47 (N.º RR-5): 1-41.
- Clarke JB, Braganza R, Mirza A, Stainaby C, Ait-Khaled M, Wright A et al. Rapid development of genotypic resistance to lamivudine when combined with zidovudine in pregnancy. J Med Virol 1999; 59: 364-368.
- Morris A, Zorrilla C, Vajaranat M, Dobles A, Cu-Uvin S, Jones T et al. A review of protease inhibitor use in 89 pregnancies. Programs and abstracts from the 39th ICAAC [resumen 686]. San Francisco, 26-29 de septiembre de 1999.
- Grubert TA, Reindell D, Kastner R, Lutz-Friederich R, Belohardsky B, Dath O. Complications after caesarian section in HIV-1 infected women not taking antiretroviral treatment. Lancet 1999; 354: 1612-1613.
- Morris AAM, Carr A. HIV nucleoside analogues: new adverse effects on mitochondria? Lancet 1999; 354: 1046-1047.
- Zorrilla CD. HIV in pregnant women. Programs and abstracts from the 39th ICAAC [resumen 620]. San Francisco, 26-29 de septiembre de 1999.